

29.08.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 8 月 3 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 5 5 7 4 6
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 5 5 7 4 6]

出 願 人 三 菱 ウ ェ ル フ ェ ー マ 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

REC'D 17 OCT 2003

WIPO

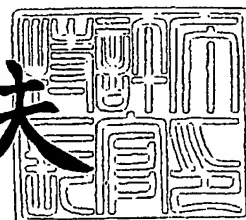
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 YK02005

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/495

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社東京本社内

【氏名】 佐藤 尚哉

【特許出願人】

【識別番号】 000006725

【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

【代理人】

【識別番号】 100082511

【氏名又は名称】 高柳 昌生

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013114

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0114651

【プルーフの要否】 要

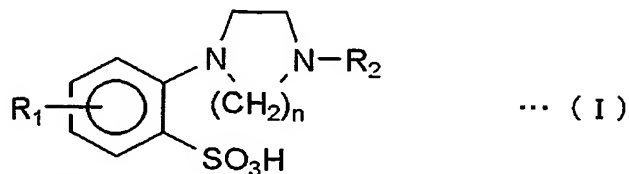
【書類名】 明細書

【発明の名称】 細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I)

【化 1】



(式中、 R_1 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_3-C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、又は C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、又はシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含む細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 2】 虚血・再灌流障害の治療及び／又は予防のための請求項 1 記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 3】 虚血・再灌流障害により誘発した心筋細胞内ナトリウム含量の増加を抑制することを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 4】 R_1 の置換位置が 5 位である請求項 1 から 3 のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 5】 n が 2 である請求項 1 から 4 のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 6】 R_2 が水素原子、 C_1-C_3 のアルキル基、又は、 C_1-C_3 のアルキル基、 C_1-C_3 のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基である請求項 1 から 5 の

いずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 7】 R_2 が水素原子及び C_1-C_3 のアルコキシ基から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基を有していても良い C_7-C_{12} のアラルキル基である請求項 1 から 6 のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 8】 R_2 が水素原子である請求項 1 から 7 のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 9】 R_1 が水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_5-C_6 のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、又はフェニル基である請求項 1 から 8 のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 10】 R_1 が C_1-C_3 のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子又はフェニル基である請求項 1 から 9 のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 11】 R_1 がメチル基又はプロピル基である請求項 1 から 10 のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 12】 有効成分が、下記化合物から選ばれる請求項 1 から 3 のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-トリフルオロメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-フェニル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-クロロ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-ブromo-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-iso-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-シクロヘキシル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-[4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-[4-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸

【請求項 13】 有効成分が、下記化合物から選ばれる請求項 12 記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

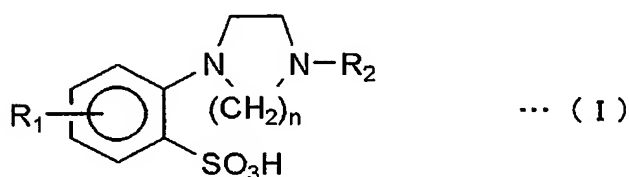
5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸

【請求項 14】 有効成分が、5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸一水和物である請求項 1 から 13 のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

【請求項 15】 請求項 1 から 14 のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤を有効成分として含む虚血性心疾患、心不全、高血圧及び／又は不整脈の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項 16】 下記一般式 (I)

【化 2】



(式中、 R_1 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_3-C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、又は C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、又はシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含む心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項 17】 R_1 の置換位置が 5 位である請求項 16 に記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項 18】 n が 2 である請求項 16 又は 17 に記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項 19】 R_2 が水素原子、 C_1-C_3 のアルキル基、又は、 C_1-C_3 の

アルキル基、 C_1-C_3 のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる1又は2以上の置換基を有していても良い C_7-C_{12} のアラルキル基である請求項16から18のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項20】 R_2 が水素原子及び C_1-C_3 のアルコキシ基から選ばれる1又は2以上の置換基を有していても良い C_7-C_{12} のアラルキル基である請求項16から19のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項21】 R_2 が水素原子である請求項16から20のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項22】 R_1 が水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_5-C_6 のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、又はフェニル基である請求項16から21のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項23】 R_1 が C_1-C_3 のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子又はフェニル基である請求項16から22のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項24】 R_1 がメチル基又はプロピル基である請求項16から23のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

【請求項25】 有効成分が、下記化合物から選ばれる請求項16記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

- 5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-トリフルオロメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-フェニル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-クロロ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-ブロモ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-iso-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-シクロヘキシル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゼンスルホン酸;

5-n-プロピル-2-[4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸;

5-n-プロピル-2-[4-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸

【請求項 26】 有効成分が、下記化合物から選ばれる請求項 25 記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸;

5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸

【請求項 27】 有効成分が、5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸一水和物である請求項 16 から 26 のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤、並びに、心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患では一定時間の冠動脈血流遮断と再開通療法に伴う冠動脈血流の再開が起こる。この際、ナトリウムチャンネル、ナトリウム・プロトン交換系、ナトリウム・カルシウム交換系などの経路を介して心筋細胞内に大量のナトリウムイオンが流入して細胞内ナトリウムイオン過蓄積（以下、細胞内ナトリウムオーバーロードということがある。）の状態に陥る。細胞内ナトリウムオーバーロードは引き続いて細胞内カルシウムイオン過蓄積（以下、細胞内カルシウムオーバーロードということがある。）、ミトコンドリア機能低下、細胞膜脱分極などを引き起こし、その結果心筋収縮機能低下や不整脈などの重篤な心筋障害を引き起こすことが知られている (Cardiovascular Research 200

2;55:141-149)。また、心臓外科手術を行う場合にも、心臓への血流を一時的に遮断して行うことが一般的なので、上記と同様に虚血・再灌流障害が発生することが知られている。

【0003】

従って、虚血・再灌流に伴う細胞内ナトリウムオーバーロードの抑制は虚血・再灌流時の心筋障害や心臓外科手術に伴う心臓障害を抑制し、心機能を良好に維持できる可能性があると予想されている。しかし、現在のところこのように臨床的にも十分効果のある虚血・再灌流性の細胞内ナトリウムオーバーロードを抑制する薬物は知られていない。

【0004】

ところで、心筋又は血管平滑筋の細胞内カルシウムイオンの過蓄積を抑制する作用を有するアミノベンゼンスルホン酸誘導体が知られている（特開平3-7263号公報）。これらの化合物については、 β 受容体刺激剤様の作用、 β 受容体遮断剤様の作用、又はカルシウムチャネル拮抗剤様の作用を有さずに心筋障害、心臓刺激伝導障害等を抑制又は軽減し、虚血性心疾患（例えば心筋梗塞、狭心症等）、心不全、高血圧あるいは不整脈等に対して有用な予防又は治療剤となりうることが開示されている（特開平3-7263号公報及び特開平4-139127号公報）。また、特開平10-298077号公報には、同化合物が心筋症病態下における心機能低下を顕著に改善する作用を有するとともに、突発性の心筋症において長期的に生存率を改善し、延命させる効果を有することが、さらに、国際公開公報W099/40919号には、同化合物が心筋筋小胞体におけるカルシウムイオン取り込み促進作用を有し、心拡張障害の治療又は予防に有用であることが開示されている。

【0005】

しかしながら、これらの刊行物には、同化合物が、細胞内ナトリウムイオン過蓄積を抑制するかについては全く記載されていない。すなわち、同化合物が、虚血・再灌流に伴う細胞内カルシウムオーバーロードを抑制することは既に知られているが、細胞内ナトリウムイオン過蓄積を抑制するか否かについてはこれまでのところ知られていないのが現状であった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、細胞内ナトリウムイオン過蓄積を抑制する医薬、並びに、心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤を提供することを目的としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】

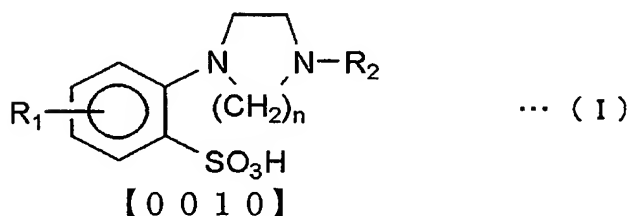
本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、特定のアミノベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、それらの水和物又は溶媒和物が、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち、本発明の要旨は、下記一般式 (I)

【0009】

【化3】



【0010】

(式中、 R_1 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_3-C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、又は C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、又はシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含む細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤に存する。

【0011】

本発明の好ましい態様として、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤が、虚血再灌流障害の治療及び／又は予防のための細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制

剤であること；並びに虚血・再灌流障害により誘発した心筋細胞内ナトリウム含量の増加の抑制剤であることを特徴とする前記細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤であることが挙げられる。

【0012】

また本発明の別の側面によれば、上述の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤を有効成分として含む虚血性心疾患、心不全、高血圧及び／又は不整脈の治療剤及び／又は予防剤であることが挙げられる。

【0013】

さらに別の側面によれば、上述の一般式（I）で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体等を有効成分として含む心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤であることが挙げられる。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明においては、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤、並びに、心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤を提供する。以下の実施例に示すように、上記一般式（I）で表される化合物は、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制作用を有するので、虚血・再灌流障害の治療及び／又は予防に有効である。さらに、上記一般式（I）で表される化合物は、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制作用を有するので、細胞内ナトリウムオーバーロードに引き続いておこる細胞内カルシウムオーバーロードに起因する循環器系疾患、例えば虚血性心疾患、心不全、高血圧や不整脈等の治療及び／又は予防に有効である。虚血性心疾患の具体例としては例えば、心筋梗塞や狭心症を挙げることができる。

【0015】

本発明の薬剤の有効成分としては、上記一般式（I）で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくはそれらの溶媒和物が挙げられる。上記一般式（I）中、 R_1 で定義される C_1-C_6 のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙

げられる。C₃—C₇ のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。C₁—C₄ のハロゲン化アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。C₆—C₁₂ のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0016】

R₁の好ましい例として、水素原子、C₁—C₆のアルキル基、C₅—C₆のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子又はフェニル基が挙げられ、さらに好ましい例として、R₁がC₁—C₃のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子又はフェニル基が挙げられ、特にメチル基又はプロピル基であることが好ましい。

【0017】

R₂ で定義されるC₁—C₆ のアルキル基としては、例えば、上記R₁で定義したようなアルキル基が挙げられる。C₇—C₁₂のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。このアラルキル基は、シアノ基；ニトロ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等のC₁—C₆ のアルコキシ基；上記R₁で定義したようなハロゲン原子；上記R₁で定義したようなアルキル基及びアミノ基からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有していてもよい。

【0018】

R₂の好ましい例としては、水素原子、C₁—C₃のアルキル基、並びに、C₁—C₃のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる1又は2以上の置換基を有していても良いC₇—C₁₂のアラルキル基が、さらに好ましい例としては、R₂が水素原子又はC₁—C₃のアルコキシ基から選ばれる1又は2以上の置換基を有していても良いC₇—C₁₂のアラルキル基が挙げられ、特

に、水素原子であることが好ましい。

【0019】

また、上記一般式 (I) 中、 n としては 2 であることが好ましい。

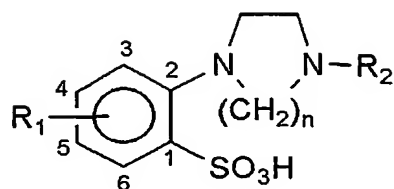
【0020】

なお、本発明における好適な具体例としては、下記表 1 及び表 2 に示す化合物を挙げることができる。

【0021】

【表 1】

表 1



化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
1	-	H	2	H
2	3	-CH ₃	2	H
3	3	-CH ₂ CH ₃	2	H
4	3	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	H
5	3	-CH(CH ₃) ₂	2	H
6	3	-(CH ₂) ₃ CH ₃	2	H
7	4	-CH ₃	2	H
8	4	-CH ₂ CH ₃	2	H
9	4	-(CH ₂) ₂ CH ₃	2	H
10	4	-CH(CH ₃) ₂	2	H
11	4	-(CH ₂) ₃ CH ₃	2	H
12	5	-CH ₃	2	H
13	5	-CH ₂ CH ₃	2	H
14	5	-(CH ₂) ₂ CH ₃	2	H
15	5	-CH(CH ₃) ₂	2	H

【0022】

【表2】

表1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
16	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	H
17	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	H
18	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	H
19	6	$-CH_3$	2	H
20	6	$-CH_2CH_3$	2	H
21	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	H
22	-	H	2	$-CH_3$
23	3	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
24	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
25	3	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
26	3	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
27	4	$-CH_3$	2	$-CH_3$
28	4	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
29	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
30	5	$-CH_3$	2	$-CH_3$
31	5	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$

【0023】

【表3】












表1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
32	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
33	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
34	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
35	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	$-CH_3$
36	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	$-CH_3$
37	6	$-CH_3$	2	$-CH_3$
38	6	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
39	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
40	6	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
41	6	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
42	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
43	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
44	5	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
45	5	$-CH_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
46	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
47	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-(CH_2)_2CH_3$

【0024】

【表4】

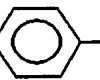
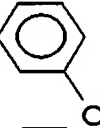
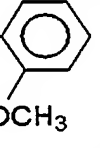
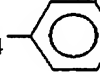
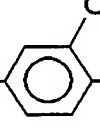
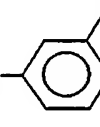
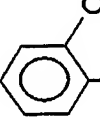
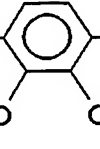
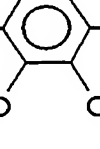
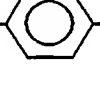
表1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
48	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
49	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
50	-	H	2	$-(CH_2)_2CH_3$
51	-	H	2	$-CH_2-$ 
52	3	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_2-$ 
53	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$ 
54	4	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_3-$ 
55	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$ 
56	5	$-CH_3$	2	$-CH_2-$ 
57	5	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_2-$ 
58	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$ 
59	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_2-$ 
60	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_2-$ 
61	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	$-(CH_2)_3-$ 

【0025】

【表5】

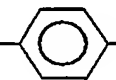
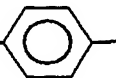
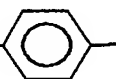
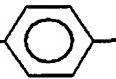
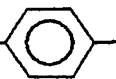
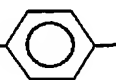

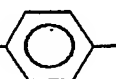
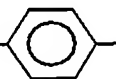
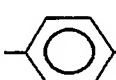
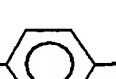
表1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
62	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
63	5	$—CH(CH_3)_2$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
64	5	$—CH(CH_3)_2$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
65	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—(CH_2)_4—$  $-OCH_3$
66	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
67	5	$—CH(CH_3)_2$	2	$—(CH_2)_2—$  $-OCH_3$
68	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
69	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
70	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
71	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-CH_3$

【0026】

【表6】

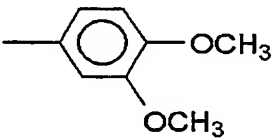
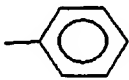
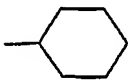
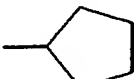
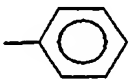
表1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
72	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2-$  -CH ₃
73	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  -CH ₃
74	6	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_2-$  -CH ₃
75	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  -Cl
76	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  -Cl
77	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  -Cl
78	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  -Cl
79	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  -OCH ₃
80	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  -OCH ₃
81	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2-$  -OCH ₃
82	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  -OCH ₃
83	-	H	3	H
84	5	$-CH_3$	3	H

【0027】

【表7】

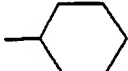
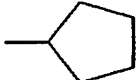
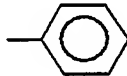




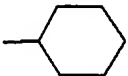

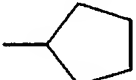

表1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
85	5	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	3	H
86	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	H
87	5	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3	H
88	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	H
89	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	$-\text{CH}_3$
90	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	
91	5		2	H
92	5	$-\text{F}$	2	H
93	5	$-\text{Cl}$	2	H
94	5	$-\text{Br}$	2	H
95	5	$-\text{CF}_3$	2	H
96	5		2	H
97	5		2	H
98	5		2	$-\text{CH}_3$
99	5	$-\text{Cl}$	2	$-\text{CH}_3$

【0028】

【表8】

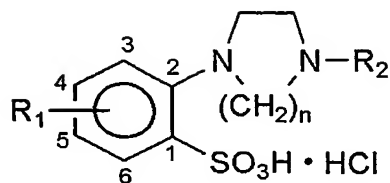
表1 つづき

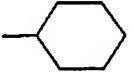
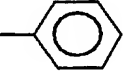
化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
100	5	-Br	2	-CH ₃
101	5	-CF ₃	2	-CH ₃
102	5		2	-CH ₃
103	5		2	-CH ₃
104	5		2	-CH ₂ - 
105	5	-Cl	2	-CH ₂ - 
106	5	-Br	2	-CH ₂ - 
107	5	-CF ₃	2	-CH ₂ - 
108	5		2	-CH ₂ - 
109	5		2	-CH ₂ - 

【0029】

【表 9】

表 2



化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
110	5	—CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	H
111	5	—CH(CH ₃) ₂	2	H
112	5		2	H
113	5		2	H
114	5	—Cl	2	H
115	5	—Br	2	H
116	5	—CF ₃	2	H

【0030】

上記表1及び表2中、R₁の置換位置が5位である化合物が好ましく、さらに好適な化合物としては以下の化合物が挙げられる。

【0031】

- 5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-トリフルオロメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-フェニル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-クロロ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-ブロモ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-iso-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-シクロヘキシル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-[4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-[4-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸

なお、上記の化合物のうち、特に好ましい例としては、5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸及び5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸が挙げられる。

【0032】

また上記で挙げた化合物の薬学的に許容されうる塩類も本発明の範囲に包含される。上記化合物の塩類としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリエチルアミン塩等の低級アルキルアミン塩、2-ヒドロキシエチルアミン塩、ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、N-メチル-D-グルカミン塩等のヒドロキシ低級アルキルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等のシクロアルキルアミン塩、N, N-ジベンジルエチレンジアミン塩等のベンジルアミン塩、ジベンジルアミン塩等のアミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；又は、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

【0033】

なお、塩や遊離形態の化合物の他、これらの任意の水和物あるいは溶媒和物を本発明の医薬の有効成分として用いても良い。上記化合物の溶媒和物を形成する溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン等が挙げられる。

【0034】

本発明の有効成分としては、5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸一水和物が最も好ましいものとして挙げられる。

【0035】

上記一般式（I）で示されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体は公知の化合物であり、例えば日本特許出願特開平3-7263号及び特開平9-221479号各号公報、欧州特許出願公開公報390654号及び779283号、並びに、米国特許公報5053409号及び5990113号等に記載の方法により、容易に合成することができ、当業者が容易に入手することができる化合物である。

【0036】

本発明の治療及び／又は予防剤は、常法によりヒトに経口又は非経口で適用される。経口投与のための剤形としては、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又は液剤等が挙げられる。また、非経口投与のための剤形としては、注射剤、坐剤、経皮剤等が挙げられる。

【0037】

本発明の有効成分は、上記剤形中において、固体、もしくは液体の医薬用担体又は賦形剤、安定剤、潤滑剤、甘味剤、保存剤、懸濁化剤等の通常用いられる医薬用添加剤とともに含まれており、治療上又は予防上の有効成分の担体成分に対する含有割合は1重量%－90重量%の範囲が好ましい。

【0038】

用いられる固体成分の例としては、乳糖、白陶土、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられる。液状担体の例としては、シロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

【0039】

有効成分として用いる物質の投与量は、治療や予防の目的、治療又は予防すべき疾患の種類、患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜各有効成分毎に決定すればよいが、上記一般式（I）で表される化合物を代表例とすると、通常の場合、成人一日あたり経口投与により0.01mg～1000mg程度を投与することができる。このような投与量を1日あたり1～数回に分けて投与するの

が望ましい。

【0040】

【実施例】

以下、実施例により本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り以下の実施例に限定されるものではない。

なお、以下の実施例で示した本発明化合物は、5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸一水和物(以下、「MCC-135」と称することもある。)であり、特開平9-221479号公報の例1に記載の方法に従って製造したものを使用した。

【0041】

実施例1

(実験方法)

ラットの心臓を摘出し、ランゲンドルフ法に従ってKrebs Buffer (in mM; NaCl 119, KCl 4.6, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.2, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.3, NaHCO_3 25, KH_2PO_4 1.2, glucose 11; pH 7.4, 37°C)で灌流した。心尖に糸を縫いつけ、その端を張力トランスデューサーに接続して収縮張力を測定した。標本を安定化させた後、灌流圧を低下させることにより心筋虚血を誘発した(45分間)。再灌流30分後に心臓を硝酸中で融解し、原紙吸光分析により心室の総ナトリウム含量を測定した。実験の間中収縮張力を測定し、実験開始時の収縮張力に対する、再灌流30分後の時点での収縮張力の回復率を心臓収縮性の指標として用いた。

【0042】

(結果)

結果を下記表3に示す。表中、**は、対照に対するDunnettの多重比較検定によるPが0.01未満、***は対照に対するDunnettの多重比較検定によるPが0.001未満を示し、##は、正常に対するt検定によるPが0.01未満、###は正常に対するt検定によるPが0.001未満を示す。

【0043】

虚血・再灌流心(対照)では正常心と比較して心室総ナトリウム含量の増加(ナトリウムオーバーロード)と収縮張力回復率の低下が観察された。再灌流液中

にMCC-135を添加すると、虚血再灌流により引き起こされた心室ナトリウム含量増加は抑制され、収縮張力回復率低下は改善された。Amiloride (ナトリウム・プロトン交換系阻害薬) (Sigma 社(St. Louis, MO, USA)より購入) は高用量で収縮張力回復率低下を改善したものの、心室ナトリウム含量増加に対しては影響を及ぼさなかった。

【0044】

【表10】

表3 MCC-135の心室カルシウム含量及び収縮張力回復率に及ぼす影響

群	N	ナトリウム含量 ($\mu\text{mol/g}$)	収縮張力回復率 (%)
正常	9	59.4 ± 4.6	89.6 ± 2.0
対照	10	$79.6 \pm 5.1##$	$25.0 \pm 3.4###$
MCC-135 10^{-9}M	8	68.4 ± 6.2	40.0 ± 4.9
MCC-135 10^{-8}M	8	68.7 ± 3.7	49.1 ± 2.9
MCC-135 10^{-7}M	8	62.2 ± 0.6	$68.4 \pm 3.2**$
MCC-135 10^{-6}M	8	$59.9 \pm 2.3 *$	$79.4 \pm 4.7 ***$
Amiloride 10^{-5}M	8	77.9 ± 3.9	33.3 ± 7.2
Amiloride 10^{-4}M	8	71.8 ± 3.3	45.4 ± 3.8
Amiloride 10^{-3}M	8	64.8 ± 3.7	$59.0 \pm 4.7*$

$p < 0.01$, ## $p < 0.001$ vs. 正常

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. 対照

【0045】

上記の結果より、本発明化合物は虚血・再灌流により誘発した心筋細胞内ナトリウムイオン含量増加の抑制に有効であることが示された。

【0046】

【発明の効果】

本発明によれば、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤が提供可能であり、本発明の薬剤は、臨床で起こる虚血・再灌流によって引き起こされる障害の治療及

び／又は予防や心臓外科手術に伴う心臓障害の治療及び／又は予防に有効である。さらに、細胞内ナトリウムイオンの過蓄積は細胞内カルシウムイオンの過蓄積を引き起こすので、細胞内カルシウムイオンの過蓄積に起因する循環器系疾患、例えば虚血性心疾患、心不全、高血圧や不整脈等の治療及び／又は予防に有効である。

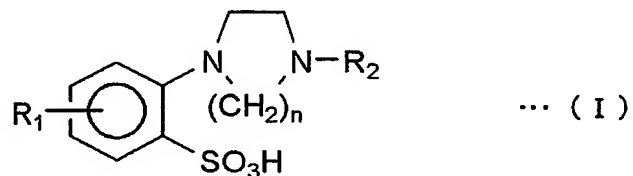
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤、並びに、心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I)

【化1】



で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含む細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤、並びに、心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 2 5 5 7 4 6
受付番号	5 0 2 0 1 3 0 2 2 1 4
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 4 年 9 月 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年 8月30日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-255746

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000006725]

1. 変更年月日

2001年10月 1日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

氏 名

三菱ウェルファーマ株式会社